

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

54-54

AU 125 48002

JA 0015435
FEB 1980

19264C/11 SEIKAGAKU KK 20.07.78-JA-087750 (02.02.80) A61k-31/72 Platelet aggregation inhibiting agent - contains sodium glucan sulphate having specified sulphur content, as active ingredient	A96 B05 SEGK 20.07.78 *JS 5015-435	A(12-V) B(4-C2, 12-H2). 2 cellulose sulphate (0, 0.103, 16.4). <u>EXAMPLE</u> Amylopectin (10g, molecular weight = 1.8×10^5) is added to 45 ml. 96% conc. H_2SO_4 at $-25^\circ C$, kept at $-10^\circ C$ for 2 hr., treated with iced water, neutralized with Na_2CO_3 and filtered. The resultant filtrate is diluted with 2500 ml. MeOH and filtered to collect ppt. which is dissolved in 100 ml. water, dialyzed and diluted with 850 ml. MeOH. The resultant ppt. is dried to give 16.8g. Na amylopectin sulphate ($[\eta] = 0.052$, S-content = 16.9%). (5ppW38).
Platelet aggregation inhibiting agent contains sodium glucan sulphate (pref. of 0.010-1.50 limiting viscosity number and 5-21.0% sulphur content, e.g. sodium amylopectin sulphate, sodium amylose sulphate, sodium glycogen sulphate, or sodium starch sulphate) having mainly α -1,4-connection, as the active ingredient.		
<u>USE/ADVANTAGE</u> The agent has more than twice the platelet aggregation inhibitory activity of heparin.		
<u>ACTIVITY</u> 2 Cpds. of the invention demonstrated excellent platelet aggregation inhibition (% 1st figure) in comparison with 4 known cpds. as follows (2nd and 3rd figures in parenthesis gave $[\eta]$ and S-content in order): Na amylopectin sulphate (37, 0.131, 18.9), Na amylose sulphate (58, 0.090, 19.0), Na heparin sulphate (22, 0.163, 11.3), Na chondroitin sulphate (0, 0.967, 6.3), Na dextran sulphate (0, 0.032, 18.0) and Na		

J55015435

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-15435

⑬ Int. Cl.³
A 51 K 31/725

識別記号
ACB

庁内整理番号
6617-4C

⑭ 公開 昭和55年(1980)2月2日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑮ 血小板凝集抑制剤

⑯ 特 願 昭53-87750

⑰ 出 願 昭53(1978)7月20日

⑱ 発 明 者 浅田敏雄
柏江市岩戸3-5-14-507

⑲ 発 明 者 向山秀樹
横浜市中区千歳町1-11-1003

⑳ 発 明 者 柴忠明
千葉県印旛郡四街道町鹿渡933-82

㉑ 発 明 者 五十嵐紀子
武蔵野市八幡町4-37

㉒ 発 明 者 柴田有康
東京都中野区中野5-3-9

㉓ 発 明 者 蒲原重喜
秋川市上代305-21

㉔ 出 願 人 生化学工業株式会社
東京都中央区日本橋本町二丁目九番地八

㉕ 代 理 人 弁理士 津国肇

明 細 書

1 発明の名称

血小板凝集抑制剤

2 特許請求の範囲

1 結合が主として α -1,4結合からなるグルカン硫酸ナトリウムを活性成分として含有することを特徴とする血小板凝集抑制剤。

2 グルカン硫酸ナトリウムがアミロペクテン硫酸ナトリウム、アミロース硫酸ナトリウム、グリコーゲン硫酸ナトリウム又はデンプン硫酸ナトリウムである特許請求の範囲第1項記載の血小板凝集抑制剤。

3 グルカン硫酸ナトリウムが極限粘度0.010~1.50、イオウ含量5~21.0重量%を示すものである特許請求の範囲第1項記載の血小板凝集抑制剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は血小板の凝集抑制剤に関するものであり、さらに詳しくは主として α -1,4結合からなるグルカンの硫酸エステルナトリウム塩を活性成

分として含有することを特徴とする血小板凝集抑制剤に関する。

止血機構において重要な役割を果たしている血小板は、特に悪性腫瘍、火傷、動脈硬化などにおいて異常な粘着や凝集が起り、これが原因となつて血栓症を惹起する場合が多い。近年このような血小板凝集に由来する血栓症は漸増の傾向にあり、適切な血小板凝集抑制作用を有する抗血栓剤の開発が望まれている。

本発明者らは多糖硫酸エステルであるヘパリンが血小板凝集抑制作用を有する点に着目し、各種多糖硫酸エステルについて研究を重ねた結果、血小板凝集抑制作用を有する物質としてその結合が主として α -1,4結合からなるグルカンの硫酸エステルナトリウム塩が優れた血小板凝集抑制作用を有することを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明の目的は血小板凝集抑制剤を提供することである。

本発明の血小板凝集抑制剤は、結合が主として α -1,4結合からなるグルカン硫酸ナトリウムを

限粘度0.052、S含量16.9重量多であつた。

調製例2

フォルムアミド500mlにトリエチルアミン無水硫酸コンプレックス200gとアミロペクテン(分子量 1.5×10^5)15gを加え、50℃に3時間保ち、次いでエタノール3,500mlを加え、生じた沈殿を分取し、水85mlに溶解し、炭酸ナトリウムを用いてpHを9に調整し、透析後エタノール1,200mlを加え、生じた沈殿を分取、乾燥してアミロペクテン硫酸ナトリウム33.8gを得た。このものは極限粘度0.131、S含量18.9重量多であつた。

調製例3

-20℃に冷却したピリジン2,500mlに無水硫酸20mlを加え、これにアミロペクテン(分子量 2.8×10^5)50gを加え、70℃に3時間保ち、次いでメタノール10mlを加え、生じた沈殿を分取し、水1mlに溶解し、炭酸ナトリウムを用いてpHを9に調整し、透析後メタノール10mlを加え、生じた沈殿を分取、乾燥してアミロペクテ

フォルムアミド500mlにトリエチルアミン無水硫酸コンプレックス100gとグリコーゲン(分子量 3.3×10^5)15gを加え、50℃に3時間保ち、次いでエタノール3,500mlを加え、生じた沈殿を分取し、水85mlに溶解し、炭酸ナトリウムを用いてpHを9に調整し、透析後エタノール1,200mlを加え、生じた沈殿を分取、乾燥してグリコーゲン硫酸ナトリウム24.0gを得た。このものは極限粘度0.151、S含量10.8重量多であつた。

調製例7

-25℃に冷却した96%硫酸50mlにグリコーゲン(分子量 3×10^5)20gを加え、-10℃に3時間保つた後水を加え、炭酸ナトリウムを用いて中和し、生じた沈殿を除き、メタノール1,500mlを加え、生じた沈殿を分取し、水150mlに溶解し、透析後メタノール1,000mlを加え、生じた沈殿を分取、乾燥してグリコーゲン硫酸ナトリウム31gを得た。このものは極限粘度0.036、S含量18.2重量多であつた。

15435-15435(3)

ン硫酸ナトリウム75.8gを得た。このものは極限粘度0.835、S含量19.0重量多であつた。

調製例4

-20℃に冷却したクロルスルホン酸100mlにアミロペクテン(分子量 2.0×10^5)30gを加え、10℃に2時間保つた後、冷却したエタノール1.4ml中に攪拌しながら注ぎ、生じた沈殿を分取し、以下調製例2と同様に水に溶解し、中和、透析、エタノール沈殿を行なつてアミロペクテン硫酸ナトリウム58.5gを得た。このものは極限粘度0.015、S含量19.1重量多であつた。

調製例5

フォルムアミド100mlに、10℃に保ちながらクロルスルホン酸10mlおよびアミロペクテン(分子量 2.7×10^5)8gを加え、10℃に5時間保つた後エタノール500mlを加え、生じた沈殿を分取し、以下調製例4と同様に処理してアミロペクテン硫酸ナトリウム6.8gを得た。このものは極限粘度1.32、S含量6.5重量多であつた。

調製例6

調製例8

-20℃に冷却したピリジン2,000mlに無水硫酸30mlを加え、これにグリコーゲン(分子量 1×10^5)40gを加え、80℃に4時間保ち、次いでメタノール8,000mlを加え、生じた沈殿を分取し、水700mlに溶解し、炭酸ナトリウムを用いてpHを9に調整し、透析後メタノール4,000mlを加え、生じた沈殿を分取、乾燥してグリコーゲン硫酸ナトリウム60gを得た。このものは極限粘度0.052、S含量15.8重量多であつた。

調製例9

-20℃に冷却したクロルスルホン酸50mlにグリコーゲン(分子量 2×10^5)15gを加え、10℃に2時間保つた後、冷却したエタノール850ml中に攪拌しながら注ぎ、生じた沈殿を分取し、以下調製例1と同様に水に溶解し、中和、透析、エタノール沈殿を行なつてグリコーゲン硫酸ナトリウム21gを得た。このものは極限粘度0.012、S含量20.5重量多であつた。

調製例10

フォルムアミド200mlに、10℃に保ちながらグルコサミン酸25ml、次いでグリコーゲン(分子量 2×10^5)10gを加え、10℃に8時間保つた後、エタノール900mlを加え、生じた沈殿を分取し、以下調製例4と同様に処理してグリコーゲン硫酸ナトリウム18.9gを得た。このものは極限粘度0.125、S含量19.4重量%であつた。

調製例11

アミロース(分子量 6×10^5)25gを、-25℃に冷却した99%硫酸100mlに加え、-15℃に1時間保つた後氷水を加え、炭酸ナトリウムを用いて中和し、メタノール1,500mlを加え、生じた沈殿を分取し、以下調製例1に準じて処理してアミロース硫酸ナトリウム48gを得た。このものは極限粘度0.120、S含量18.5重量%であつた。

調製例12

フォルムアミド10mlにトリエチルアミン・無水硫酸コンプレックス3gおよびアミロース(分

子量 6×10^5)1gを加え、70℃に5時間保つた後、エタノール50mlを加え、生じた沈殿を分取し、以下調製例2に準じて処理してアミロース硫酸ナトリウム2.1gを得た。このものは極限粘度0.090、S含量18.5重量%であつた。

調製例13

ピリジン600mlに無水硫酸70mlを加え、これにゲンブン(分子量 7×10^5)33gを加え、90℃に4.5時間保ち、次いでエタノール1,800mlを加え、生じた沈殿を分取し、以下調製例3に準じて処理して硫酸ゲンブンナトリウム64.9gを得た。このものは極限粘度0.121、S含量17.5重量%であつた。

実施例

クエン酸を添加した新鮮な血液を750回転/分、10分間遠心分離して上清に血小板を多く含む血漿を得た。血漿0.25mlに調製例1乃至13で得たアミロペクテン、またはグリコーゲン、またはアミロース、またはゲンブンの硫酸エステルナトリウムを1ml当たり0.0025g含む溶液25

mlを加え、次いでアデノシンダイホスフェイト(米田、シダチ社製)を1ml当たり0.00001g含む溶液25mlを加え、混和後直ちにシエンコ・アグリゲーション・メーター・モデルDP247E(米田、シエンコ社製)を用いて凝集能を測定し、血小板凝集抑制率を求めた。その結果は表2の通りで何れのアルカン硫酸エステルナトリウムも血小板凝集を抑制した。

比較例としてヘパリンナトリウムについて同様に操作して血小板凝集抑制率を求めた。

表2 血小板凝集抑制率

		血小板凝集抑制率%
調製例1	アミロペクテン硫酸ナトリウム	35
" 2	"	37
" 3	"	41
" 4	"	35
" 5	"	43
" 6	グリコーゲン硫酸ナトリウム	70
" 7	"	62
" 8	"	65
" 9	"	62
" 10	"	69
" 11	アミロース硫酸ナトリウム	58
" 12	"	63
" 13	ゲンブン硫酸ナトリウム	49
比較例	ヘパリンナトリウム	22

本発明のその結合が主としてロー1.4結合からなるアルカンの硫酸エステルは血小板の凝集を抑制する作用を有する多糖硫酸エステルとして概め

昭55-15435(4)
 0に5時間保つ
 とした成膜を分
 けてアミコース
 つものは極限粘
 るあつた。

0を加え、こ
 33.9を加え、
 タノール 1,800
 以下調製例3に
 64.9.9を得
 含量17.5

を750回転/
 血小板を多く含
 製例1乃至13
 リコゲン、ま
 の硫酸エステル
 含む溶液25

て高い活性を有する。このことから、本発明のグ
 ルカン硫酸エステルは血小板凝集抑制作用を有す
 る抗血栓剤の活性成分としての用途が期待される。

特許出願人 生化学工業株式会社
 代理人 弁護士 吉 田 茂
 同 上 岸 国 盛

特許昭55-15435(5)

血小板凝集抑制率(%)	
3.5	
3.7	
4.1	
3.5	
4.3	
7.0	
6.2	
6.5	
6.2	
6.9	
5.8	
6.3	
4.9	
2.2	

-1.4 結合から
 血小板の凝集を抑
 テルとして極め